

Nichos ambientais da *Salmonella* Typhi

XXIII Rodada do Grand Challenges Explorations
Fevereiro de 2019

A OPORTUNIDADE

Estima-se que a *Salmonella enterica* ssp. *sorovar* Typhi (*S. Typhi*) foi a causa de 10 milhões de casos de febre tifoide e de 117.000 mortes em 2017 (Carga Global da Doença 2017). As cepas de *S. Typhi* que são resistentes a múltiplos antibióticos surgiram (Klemm et al. 2018) e estão exigindo demais dos sistemas de saúde em diversos ambientes de baixa e média renda (Andrews et al. 2018). Acredita-se que os seres humanos sejam o único hospedeiro natural da *S. Typhi* (Wain et al. 2002). As infecções são resultado do consumo de alimento ou água contaminada, e a transmissão por via fecal-oral requer que o organismo sobreviva no ambiente entre as infecções humanas. Isto tem implicações para as intervenções necessárias para eliminar a febre tifoide como problema de saúde pública – se existirem nichos ambientais que sustentem a sobrevivência e promovam a transmissão de *S. Typhi*, é provável que sejam necessárias melhorias na água e no saneamento, e vacinas acessíveis para *interromper a transmissão e eliminar a doença*. Além disso, sabemos pouco sobre as pressões de seleção de *S. Typhi* no ambiente, e é possível que a exposição a antibióticos, tanto em ambiente hospitalar como no meio ambiente, esteja impulsionando o desenvolvimento de cepas de *S. Typhi* resistentes a antibióticos. Embora a febre tifoide tenha sido eliminada de várias regiões geográficas, não está claro se os ambientes de baixa renda onde a febre tifoide persiste hoje abrigam nichos ambientais conducentes à sobrevivência a longo prazo da bactéria tifoide.

Existem evidências que sugerem que a sobrevivência de *S. Typhi* no meio ambiente é reforçada pela presença de protozoários como *Acanthamoeba castellanii* (Frédéri Douesnard-Malo e Daigle 2011). *Salmonella* Typhimurium sobrevive dentro de *Acanthamoeba polyphaga*; embora esta sobrevivência seja dependente dos genes da ilha de patogenicidade 2 da *Salmonella* (que se mostraram necessários para a virulência e invasão de macrófagos), podemos perguntar se a função original destes genes era melhorar a sobrevivência ambiental (Bleasdale et al. 2009). *S. Dublin* também existe dentro de uma ameba, *Acanthamoeba rhyssodes* (Tezcan-Merdol et al. 2004), e não se sabe se *S. Typhi* pode, similarmente, sobreviver dentro de um protozoário ou alguma outra espécie aquática. Os mariscos têm demonstrado ser uma fonte de infecção por *S. Typhi* entre seres humanos, mas a duração da sobrevivência de *S. Typhi* em mariscos, especialmente em águas quentes e tropicais, é desconhecida (Jordan 1925). Podem existir outros nichos no solo e na água. O DNA de *S. Typhi* foi detectado na água potável de Catmandu, no Nepal, e em Dacca, em Bangladesh, mas ainda não se sabe se isso representa um organismo patogênico viável (Karkey et al. 2016; Saha et al. 2019). Neste grande desafio, estamos interessados em saber se existem nichos ambientais nos quais *S. Typhi* possa sobreviver, e se (e quanto) tais nichos contribuem para a transmissão da doença em seres humanos.

Além disso, esses nichos ambientais podem ter um papel no desenvolvimento da resistência a antibióticos em patógenos (Forsberg et al. 2012). Estamos interessados em compreender se a sobrevivência de *S. Typhi* no ambiente é afetada por antibióticos e seus resíduos, e se a exposição ambiental a antibióticos tem impacto no desenvolvimento da resistência a antibióticos e na transmissibilidade de *S. Typhi*.

O DESAFIO

Neste novo grande desafio, solicitamos propostas que examinem os nichos ambientais de *S. Typhi*. Estamos interessados em entender:

1. A sobrevivência de *S. Typhi* no contexto dos microbiomas do solo e água. *S. Typhi* sobrevive por 3 semanas na presença de *A. castellani*, mas por não mais de 10 dias por si só (Frédéric Douesnard-Malo e Daigle 2011). As interações com outros organismos afetam a sobrevivência de *S. Typhi*? Como esses organismos afetam a transmissibilidade da bactéria?
2. Sobrevivência de *S. Typhi* dentro de outros organismos. Semelhante a *V. cholerae*, que se prolifera dentro do zooplâncton (Lipp, Huq, e Colwell 2002), *S. Typhi* interage com organismos multicelulares aquáticos? Em caso afirmativo, como isso afeta a transmissão e a epidemiologia da febre tifoide?
3. Impacto dos nichos ambientais no desenvolvimento da resistência a antibióticos de *S. Typhi*. Qual é a quantidade relativa de tempo que *S. Typhi* passa no ambiente em comparação com indivíduos infectados? Como isso afeta a sua exposição a antibióticos e o desenvolvimento da resistência a antibióticos nas cepas de *S. Typhi*?

Estamos interessados em financiar:

- Estudos de *S. Typhi* no contexto dos microbiomas do solo e da água, com claras implicações para a sobrevivência, virulência ou resistência a antibióticos.
- Examinar a sobrevivência de *S. Typhi* dentro ou na presença de protozoários de vida livre
- Examinar o papel do ambiente (solo, água, antibióticos residuais) no desenvolvimento da resistência antimicrobiana (RAM) em *S. Typhi*
- Análise transcriptômica e mutagênese de *S. Typhi* para identificação de genes associados a nichos ambientais particulares

Em todos os casos, a relevância dos resultados para a epidemiologia da febre tifoide deve ser clara.

Não financiaremos:

- Estudos de apenas outros sorovares de *Salmonella enterica*, sem foco na *S. Typhi*
- Estudos clínicos de febre tifoide sem foco ambiental
- Estudos de mutagênese exclusivamente laboratoriais de *S. Typhi*, sem dados que associem os resultados a amostras ambientais ou à epidemiologia da febre tifoide

References

- Andrews, Jason R., Farah N. Qamar, Richelle C. Charles, and Edward T. Ryan. 2018. "Extensively Drug-Resistant Typhoid — Are Conjugate Vaccines Arriving Just in Time?" *New England Journal of Medicine* 379 (16): 1493–95. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1803926>.
- Bleasdale, Benjamin, Penelope J Lott, Aparna Jagannathan, Mark P Stevens, Richard J Birtles, and Paul Wigley. 2009. "The Salmonella Pathogenicity Island 2-Encoded Type III Secretion System Is Essential for the Survival of Salmonella Enterica Serovar Typhimurium in Free-Living Amoebae." *Applied and Environmental Microbiology* 75 (6): 1793–95. <https://doi.org/10.1128/AEM.02033-08>.
- Douesnard-Malo, Frédéric, and France Daigle. 2011. "Increased Persistence of Salmonella Enterica Serovar Typhi in the Presence of Acanthamoeba Castellanii." *Applied and Environmental Microbiology* 77 (21): 7640–46. <https://doi.org/10.1128/AEM.00699-11>.
- Douesnard-Malo, Frédéric, and France Daigle. 2011. "Increased Persistence of Salmonella Enterica Serovar Typhi in the Presence of Acanthamoeba Castellanii." *Applied and Environmental Microbiology* 77 (21): 7640–46. <https://doi.org/10.1128/AEM.00699-11>.
- Forsberg, Kevin J., Alejandro Reyes, Bin Wang, Elizabeth M. Selleck, Morten O.A. Sommer, and Gautam Dantas. 2012. "The Shared Antibiotic Resistome of Soil Bacteria and Human Pathogens." *Science* 337 (6098): 1107–11. <https://doi.org/10.1126/science.1220761>.
- Global Burden of Disease. 2017. "GBD Results Tool | GHDx | Schistosomiasis." 2017. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
- Jordan, Edwin O. 1925. "THE VIABILITY OF TYPHOID BACILLI IN SHELL OYSTERS." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 84 (19): 1402. <https://doi.org/10.1001/jama.1925.02660450010006>.
- Karkey, Abhilasha, Thibaut Jombart, Alan W. Walker, Corinne N. Thompson, Andres Torres, Sabina Dongol, Nga Tran Vu Thieu, et al. 2016. "The Ecological Dynamics of Fecal Contamination and Salmonella Typhi and Salmonella Paratyphi A in Municipal Kathmandu Drinking Water." *PLoS Neglected Tropical Diseases* 10 (1): 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004346>.
- Klemm, Elizabeth J, Sadia Shakoore, Andrew J Page, Farah Naz Qamar, Kim Judge, Dania K Saeed, Vanessa K Wong, et al. 2018. "Emergence of an Extensively Drug-Resistant Salmonella Enterica Serovar Typhi Clone Harboring a Promiscuous Plasmid Encoding Resistance to Fluoroquinolones and Third-Generation Cephalosporins" <https://mbio.asm.org/content/9/1/e00105-18>.
- Lipp, Erin K, Anwar Huq, and Rita R Colwell. 2002. "Effects of Global Climate on Infectious Disease: The Cholera Model." *Clinical Microbiology Reviews* 15 (4): 757–70. <https://doi.org/10.1128/CMR.15.4.757-770.2002>.
- Saha, Senjuti, Arif M. Tanmoy, Jason R. Andrews, Mohammad S. I. Sajib, Alexander T. Yu, Stephen Baker, Stephen P. Luby, and Samir K. Saha. 2019. "Evaluating PCR-Based Detection of Salmonella Typhi

and Paratyphi A in the Environment as an Enteric Fever Surveillance Tool." *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 100 (1): 43–46. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0428>.

Tezcan-Merdol, Dilek, Marianne Ljungström, Jadwiga Winiecka-Krusnell, Ewert Linder, Lars Engstrand, and Mikael Rhen. 2004. "Uptake and Replication of Salmonella Enterica in Acanthamoeba Rhysodes." *Applied and Environmental Microbiology* 70 (6): 3706–14. <https://doi.org/10.1128/AEM.70.6.3706-3714.2004>.

Wain, John, Deborah House, Julian Parkhill, Christopher Parry, and Gordon Dougan. 2002. "Unlocking the Genome of the Human Typhoid Bacillus." *The Lancet. Infectious Diseases* 2 (3): 163–70. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(02\)00225-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(02)00225-6).